RÄTSELHAFTE SCHMERZSYNDROME UND AUTONOME FEHLREGULATION: EIN BEITRAG ZUR NEUROBIOLOGIE

Paul-Hans Döver, Universitätsklinikum Heidelberg, 1997

1. Einführung
2. Kasuistik: Klinische Beobachtungen als Ausgangspunkt
3. Klinische Charakteristika des Syndroms
4. Diskussion: Hypothesen zur Pathophysiologie
5. Ausblick



Einführung

Die Medizin steht seit jeher vor der Herausforderung, Schmerz in seiner Komplexität zu verstehen und zu behandeln. Während akuter Schmerz zumeist als schützender Mechanismus des Körpers interpretiert werden kann, bleiben chronische Schmerzsyndrome – insbesondere jene, die keiner klaren ätiologischen Grundlage zugeordnet werden können – ein wissenschaftliches und therapeutisches Rätsel. Die vorliegende Monographie ist das Ergebnis jahrelanger klinischer Beobachtungen und Forschungen an einer Gruppe von Patienten, die ein bisher unbekanntes Syndrom aufweisen. Die hier beschriebenen Fälle stellen uns vor ein neurobiologisches Rätsel, das unsere bisherigen Vorstellungen von chronischen Schmerzsyndromen und autonomer Regulation in Frage stellt. Es ist meine Hoffnung, dass diese Arbeit als Anstoß für weitere Forschungen dienen und letztendlich zu einem besseren Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen Schmerz, autonomem Nervensystem und zentraler Schmerzverarbeitung führen wird.

In den vergangenen Jahren konnten wir an unserer Klinik eine Gruppe von Patienten beobachten, die ein bemerkenswertes und bislang nicht beschriebenes Krankheitsbild aufwiesen. Dieses Syndrom ist durch die Kombination von persistierenden, schwerwiegenden Schmerzen und einer auffälligen Überaktivität des sympathischen Nervensystems charakterisiert. Die klinische Präsentation dieser Fälle hebt sich durch die Beharrlichkeit der Symptome, ihre ausgeprägte Resistenz gegenüber etablierten Therapieansätzen und die deutliche Korrelation zwischen Schmerz und vegetativer Dysregulation von anderen bekannten Krankheitsbildern ab.

Das von uns dokumentierte klinische Bild ist ausgesprochen vielschichtig und betrifft verschiedene Organsysteme. Zentral für dieses Syndrom ist ein chronischer, therapieresistenter Schmerz, der von den betroffenen Patienten als brennend, stechend und diffus beschrieben wird. Bemerkenswert ist hierbei nicht nur die Intensität, sondern auch die Dauerhaftigkeit dieser Beschwerden, die das Maß weit übersteigen, das wir von anderen chronischen Schmerzsyndromen kennen.

Kasuistik

Klinische Beobachtungen als Ausgangspunkt

Zwischen Januar 1992 und Dezember 1996 wurden in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg mehrere Patienten beobachtet, die sich durch ein bemerkenswert einheitliches Symptommuster auszeichneten. Diese Patienten – acht Frauen und sechs Männer im Alter zwischen 32 und 55 Jahren – suchten über mehrere Jahre hinweg wiederholt medizinische Hilfe auf, ohne dass eine konsistente Diagnose gestellt oder eine wirksame Behandlung etabliert werden konnte. Die Einschlusskriterien für die hier beschriebene Kohorte waren streng:

- Chronische, über mindestens ein Jahr bestehende Schmerzen, die sich keiner klaren somatischen Ursache zuordnen ließen.
- Objektivierbare Anzeichen einer übermäßigen sympathischen Aktivität, gemessen mittels autonomer Funktionstests (z. B. Herzfrequenzvariabilität, Sudomotorik-Tests, Baroreflexsensitivity).
- Ausschluss anderer systemischer Erkrankungen, insbesondere Fibromyalgie, Lupus erythematodes, und neurologischer Degenerationskrankheiten.

Die von den Patienten berichteten Schmerzen waren schwer zu klassifizieren. Sie wurden überwiegend als „brennend", „durchdringend" oder „diffus und drückend" beschrieben. Die Lokalisation variierte zwischen den Extremitäten, dem Rumpf und manchmal auch dem Kopf. Es war bemerkenswert, dass die Schmerzen nicht mit somatischen Läsionen oder Entzündungszeichen korrelierten. Die auffallendsten Befunde betrafen das autonome Nervensystem. Alle Patienten zeigten Zeichen einer sympathischen Überaktivität, darunter:

- Tachykardie (mittlere Herzfrequenz: 94 Schläge/min im Ruhezustand).
- Hyperhidrose (gemessen durch sudomotorische Funktionsanalysen).
- Episodische Blutdruckspitzen (systolisch >180 mmHg), die keiner körperlichen Belastung oder Stresssituation zugeordnet werden konnten.
- Marmorierung der Haut und Zyanose in Ruhephasen.

Zusätzlich zu den primären Symptomen entwickelten viele Patienten sekundäre Komplikationen. Drei Patienten zeigten eine Glukoseintoleranz im oralen Glukosetoleranztest; bei zwei von ihnen wurde später ein Diabetes mellitus Typ 2 diagnostiziert. Die Patienten klagten über Konzentrationsprobleme, Vergesslichkeit und eine allgemeine mentale Ermüdung, die durch neuropsychologische Tests objektiviert

werden konnte. Ein signifikanter Gewichtsverlust wurde bei 9 von 14 Patienten dokumentiert, vermutlich infolge der ständigen sympathischen Überbeanspruchung.

Eines der eindrücklichsten Beispiele, das uns zur weiterführenden Untersuchung dieser Symptomatik veranlasste, war der Fall einer 42-jährigen Frau, die erstmals im Frühjahr 1993 unsere Klinik aufsuchte. Die Patientin, eine zuvor gesunde und beruflich aktive Person, berichtete über plötzlich auftretende, intensive Schmerzen, die sie als „brennend und stechend, aber ohne erkennbaren Ursprung" beschrieb. Innerhalb weniger Monate hatte sich die Schmerzsymptomatik von einer zunächst lokalisierten Empfindung in den unteren Extremitäten zu einem diffusen, den gesamten Körper betreffenden Schmerzgeschehen entwickelt.

Zunächst vermutete man eine periphere Nervenentzündung oder ein komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS), jedoch blieben bildgebende Verfahren und elektrophysiologische Tests unauffällig. Auffällig hingegen war die begleitende klinische Symptomatik: Die Patientin entwickelte eine persistierende Tachykardie (>100 bpm in Ruhe), ausgeprägte Hyperhidrose, und eine bemerkenswerte Temperaturinstabilität mit wechselnden Phasen von Hyperthermie und Kälteintoleranz. Die ersten Monate waren durch eine rapide Verschlechterung der Lebensqualität der Patientin geprägt. Die Schmerzen führten zu Schlaflosigkeit, was die Erschöpfung und kognitive Leistungsfähigkeit weiter beeinträchtigte. Die dauerhafte sympathische Überstimulation manifestierte sich zunehmend in systemischen Folgen: Die Patientin verlor binnen eines halben Jahres über 15 % ihres Körpergewichts, obwohl die Kalorienaufnahme gleichbleibend oder sogar gesteigert war, was auf eine mögliche adrenerge Hyperaktivität und einen gesteigerten Energieverbrauch hindeutete.

Psychiatrische Konsultationen brachten keine Hinweise auf eine primäre psychogene Ursache, jedoch wurden sekundäre depressive Symptome aufgrund der Schwere und Chronizität der Beschwerden beobachtet. Auch diese Symptome konnten jedoch nicht erklären, warum sich die Symptomatik unbeirrt weiter verschlechterte. Im Verlauf des zweiten Krankheitsjahres traten bei der Patientin erstmalig kardiovaskuläre Komplikationen auf. Episoden von hypertensiven Krisen mit systolischen Werten über 180 mmHg wechselten sich mit Phasen instabiler Hypotonie ab, die zu Synkopen führten. Diese dysautonome Instabilität, begleitet von einer weiter anhaltenden Tachykardie, war therapieresistent gegenüber Beta-Blockern und anderen antiadrenergen Substanzen.

Die Erfahrung mit dieser Patientin war kein Einzelfall. Innerhalb von drei Jahren dokumentierten wir insgesamt 17 ähnliche Fälle, die sowohl in ihrem klinischen Verlauf als auch in ihrer Symptomatik bemerkenswerte Parallelen aufwiesen. Insbesondere die Kombination von therapierefraktären Schmerzen, kardiovaskulärer Instabilität und

metabolischen Veränderungen war bei allen Patienten zu beobachten. Auch hier fiel auf, dass die Symptomatik nicht statisch blieb, sondern progressiv verlief. Patienten berichteten häufig, dass die Schmerzintensität im Laufe der Zeit zunahm und in immer kürzeren Intervallen von vegetativen Krisen begleitet wurde. Viele Betroffene verloren ihre Arbeitsfähigkeit und waren durch die dauerhafte Symptomatik sozial isoliert. In den fortgeschrittenen Stadien kam es bei einigen Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen, darunter chronische Herzinsuffizienz und vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken (TIAs).

Angesichts der komplexen und systemischen Symptomatik wurden zunächst alle naheliegenden Differenzialdiagnosen geprüft. Chronische Schmerzsyndrome wie die Fibromyalgie und das CRPS wurden aufgrund der fehlenden Trigger und der spezifischen vegetativen Beteiligung ausgeschlossen. Auch entzündliche und degenerative Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, darunter Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom und Polyneuropathien, konnten durch entsprechende Labor- und Bildgebungsbefunde ausgeschlossen werden. Die vegetative Dysregulation und die begleitenden metabolischen Auffälligkeiten führten schließlich zu der Hypothese, dass eine primäre Fehlfunktion des sympathischen Nervensystems vorliegen könnte. Dies leitete die weiteren Untersuchungen ein, die letztlich zur Identifikation des Krankheitsbild als eigenständige Entität führten.

Klinische Charakteristika des Syndroms

Die klinische Manifestation des von mir beobachteten Syndroms entzieht sich in ihrer Komplexität und Vielschichtigkeit bisher bekannten diagnostischen Kategorien. Es handelt sich um ein klinisches Bild, das durch seine Hartnäckigkeit, seinen systemischen Charakter und seine Resistenz gegenüber etablierten therapeutischen Ansätzen auffällt. Diese Kombination ließ mich frühzeitig vermuten, dass ich es hier mit einer bisher nicht beschriebenen Entität zu tun habe, deren zugrunde liegende Mechanismen noch im Verborgenen liegen. Das Leitsymptom, das alle Patienten eint, ist ein chronischer, intensiv brennender und stechender Schmerz, der diffus lokalisiert ist und weder durch äußere Verletzungen noch durch bekannte neurologische oder orthopädische Ursachen erklärt werden kann. Die Patienten beschreiben den Schmerz oft als „unentrinnbar" und „alles beherrschend", was ihn sowohl qualitativ als auch quantitativ von herkömmlichen Schmerzsyndromen abhebt. Interessanterweise scheint es keine klaren Trigger für den Schmerzbeginn zu geben, und auch die Intensität bleibt über Wochen und Monate bemerkenswert konstant, ohne dass ein typisches Fluktuationsmuster wie bei anderen chronischen Schmerzsyndromen (der Fibromyalgie) erkennbar wäre. Therapeutische Interventionen, einschließlich hochdosierter Analgetika, Antikonvulsiva und trizyklischer Antidepressiva, zeigen keine nachhaltige Wirkung. Diese Therapieresistenz trägt nicht nur zur Belastung der Betroffenen bei, sondern erschwert auch die diagnostische Zuordnung und die Hypothesenbildung hinsichtlich möglicher pathophysiologischer Mechanismen. Neben der Schmerzsymptomatik fällt bei allen Patienten eine auffällige Dysregulation des autonomen Nervensystems auf, die sich primär in einer Überaktivität des sympathischen Nervensystems manifestiert. Typische Symptome umfassen:

- **Persistierende Tachykardie:** Ruheherzfrequenzen von über 100 Schlägen pro Minute sind durchgehend zu beobachten, selbst in völliger körperlicher Ruhe.
- **Arterielle Instabilität:** Eine labile Hypertonie, die sich phasenweise mit orthostatischer Hypotonie abwechselt, führt zu häufigen Synkopen und Schwindelanfällen.
- **Hyperhidrose und Thermoregulationsstörungen:** Patienten berichten von starkem Schwitzen, das unabhängig von äußeren Temperaturen auftritt, sowie von unvorhersehbaren Schwankungen zwischen Kälte- und Wärmeintoleranz.

Diese vegetativen Symptome zeigen eine bemerkenswerte Persistenz und Intensität, die nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt, sondern auch auf eine systemische Fehlregulation hindeutet, deren Ursprung derzeit ungeklärt ist. Im weiteren Krankheitsverlauf treten systemische Komplikationen auf, die darauf hindeuten, dass die zugrunde liegende Pathologie weit über das Nervensystem hinausgeht. So entwickeln viele Patienten im Laufe von Monaten metabolische Anomalien, darunter eine ausgeprägte Insulinresistenz, die in einigen Fällen in einen manifesten Diabetes mellitus Typ 2 übergeht. Auch muskuläre Erschöpfung, ein signifikanter Gewichtsverlust und kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsstörungen und Gedächtnisprobleme gehören zu den häufigen Begleiterscheinungen.

Die Progression dieser Symptomatik lässt darauf schließen, dass ein zugrunde liegender Mechanismus aktiv ist, der sich mit der Zeit verstärkt. Interessanterweise zeigen sich keine Anzeichen einer autoimmunen oder infektiösen Genese, und auch laborchemische und bildgebende Verfahren liefern keine wegweisenden Hinweise. Die pathophysiologische Basis dieser Erkrankung bleibt daher ein Rätsel.

Diskussion

Hypothesen zur Pathophysiologie

Die Analyse der Symptome und die fehlende Reaktion auf Standardtherapien brachten mich zu der Hypothese, dass es sich um ein zentralnervöses Phänomen handeln könnte. Es schien wahrscheinlich, dass eine Fehlregulation des sympathischen Nervensystems und eine abnorme Schmerzwahrnehmung auf einer gemeinsamen neurobiologischen Grundlage basieren.

Die auffälligste und konsistenteste Beobachtung bei allen Patienten war die ausgeprägte Überaktivität des sympathischen Nervensystems. Tachykardie, labile Hypertonie, Hyperhidrose und thermoregulatorische Instabilität deuten darauf hin, dass die zentrale Steuerung des autonomen Nervensystems massiv gestört ist. Ich postulierte zunächst, dass die Dysregulation des sympathischen Nervensystems die primäre Ursache der Erkrankung sein könnte. Mögliche Mechanismen könnten eine Fehlsteuerung im Hypothalamus, in den präganglionären Neuronen des Rückenmarks oder in den postganglionären sympathischen Fasern umfassen. Diese Hypothese konnte jedoch nicht erklären, warum die vegetative Dysfunktion stets mit intensiven Schmerzen einherging, ohne dass strukturelle oder entzündliche Läsionen der Nerven nachweisbar waren.

Eine zweite Hypothese, die sich aus der zentralen Rolle der Schmerzsymptomatik ergab, war die Annahme einer primären nozizeptiven Fehlfunktion. Es schien möglich, dass eine anhaltende Fehlaktivität peripherer oder zentraler Schmerzbahnen für die Symptomatik verantwortlich ist. Dabei stellte sich die Frage, ob es sich um eine Form der zentralen Sensibilisierung handeln könnte, ähnlich wie bei der Fibromyalgie, jedoch mit weitaus stärkeren autonomen Begleitsymptomen. Um diese Hypothese zu prüfen, führten wir elektrophysiologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren durch, die jedoch keine Hinweise auf eine pathologische Aktivierung oder Schädigung der nozizeptiven Systeme lieferten. Diese negativen Befunde deuteten darauf hin, dass die Schmerzsymptomatik möglicherweise nicht direkt von den nozizeptiven Bahnen, sondern von einer übergeordneten dysregulatorischen Mechanik gesteuert wird.

Eine weiterere Präsumtion, die ich verfolgte, war die Betrachtung der systemischen Effekte der Erkrankung. Die metabolischen Veränderungen, wie die Entwicklung einer Insulinresistenz und eines sekundären Diabetes mellitus, deuteten auf eine chronische Überproduktion von Katecholaminen hin, die weit über eine bloße autonome Fehlregulation hinausgeht. Ich vermutete, dass eine Dysregulation der Stresshormonachse, insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

Achse (HPA-Achse), eine zentrale Rolle spielen könnte. Eine chronische Überproduktion von Adrenalin und Noradrenalin könnte nicht nur die vegetative Dysfunktion, sondern auch die systemischen Komplikationen erklären. Allerdings konnte diese Hypothese nicht erklären, warum die Symptome von Anfang an so lokalisiert und spezifisch waren, bevor sie sich systemisch ausweiteten. Während der Analyse der klinischen Verläufe fiel mir auf, dass einige Patienten von ähnlichen Symptomen in ihrer Familie berichteten, die jedoch weniger ausgeprägt waren. Dies führte mich zu der Überlegung, dass eine genetische Prädisposition die Grundlage für die Erkrankung bilden könnte. Ich stellte die Hypothese auf, dass eine Mutation in einem Gen, das für die Regulation des sympathischen Nervensystems oder der Schmerzbahnen verantwortlich ist, eine primäre Fehlfunktion verursachen könnte.

Ausblick

Die vorliegende Untersuchung stellt einen ersten Versuch dar, ein Syndrom zu beschreiben, das sich durch eine bemerkenswerte Vielschichtigkeit und diagnostische Unzugänglichkeit auszeichnet. Die von mir beobachteten Patienten vereinen in ihrer Symptomatik chronische, therapieresistente Schmerzen und eine ausgeprägte Dysregulation des sympathischen Nervensystems. Diese Kombination überschreitet die Grenzen herkömmlicher Klassifikationen und verweist auf die Möglichkeit einer neuen pathophysiologischen Entität, deren Existenz unser Verständnis von Schmerz und autonomer Regulation fundamental herausfordert. Die dargestellten Hypothesen zu den zugrunde liegenden Mechanismen des Syndroms – von einer primären Dysregulation des sympathischen Nervensystems bis hin zu einer genetisch bedingten Störung eines bislang unbekannten neurochemischen Systems – sind der Versuch, Licht in ein weitgehend unerforschtes Terrain zu bringen. Sie bleiben notwendigerweise spekulativ, da die gegenwärtigen diagnostischen und wissenschaftlichen Methoden nicht ausreichen, um eine definitive Pathogenese zu belegen. Dies macht deutlich, dass die Medizin, so weit sie in vielen Bereichen auch fortgeschritten sein mag, weiterhin auf grundlegende Forschungsarbeit angewiesen ist, wenn sie mit neuen und unerklärten klinischen Phänomenen konfrontiert wird. Die Bedeutung dieses Syndroms übersteigt jedoch das rein akademische Interesse. Die betroffenen Patienten leiden nicht nur an einer Erkrankung, die ihre Lebensqualität dramatisch einschränkt, sondern auch an der Unsichtbarkeit ihres Leidens in den Augen der Medizin. Ihre Beschwerden werden oft fehlgedeutet, und ihre Symptome erscheinen Ärzten und Therapeuten als unvereinbar mit bekannten Erkrankungen. Diese Diskrepanz führt nicht selten zu einer Chronifizierung des Leidens, das sich nicht nur auf körperlicher, sondern auch auf psychischer und sozialer Ebene manifestiert. Es ist daher eine moralische wie wissenschaftliche Verpflichtung, diese Patienten nicht sich selbst zu überlassen, sondern ihre Fälle als Ausgangspunkt für eine intensivere Erforschung dieses Syndroms zu nutzen.

Der nächste Schritt in der Untersuchung dieses Syndroms muss interdisziplinär sein. Die Zusammenarbeit von Neurologen, Schmerzforschern, Genetikern und Biochemikern ist unerlässlich, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die dieses Syndrom verursachen. Dabei müssen neue diagnostische Ansätze entwickelt werden, die über herkömmliche bildgebende Verfahren und laborchemische Analysen hinausgehen. Die Identifizierung potenzieller Biomarker, sei es auf neurochemischer oder genetischer Ebene, könnte einen entscheidenden Durchbruch darstellen, sowohl für die Diagnose als auch für die Entwicklung gezielter Therapien.

Die Geschichte der Medizin zeigt, dass viele der heute als selbstverständlich angesehenen Krankheitsbilder einst rätselhafte und unverständliche Phänomene waren. Von der multiplen Sklerose über die Fibromyalgie bis hin zur posturalen orthostatischen Tachykardie: In all diesen Fällen war es die akribische klinische Beobachtung gepaart mit wissenschaftlichem Eifer, die zur Entschlüsselung dieser Erkrankungen führte. Es besteht die Hoffnung – und die Verpflichtung –, dass auch dieses Syndrom eines Tages aus dem Schatten der Ungewissheit tritt und in das Licht des medizinischen Verständnisses gerückt wird.

In diesem Sinne bleibt die vorliegende Arbeit unvollständig. Sie ist ein Anfang, ein Versuch, die Konturen eines neuen Krankheitsbildes zu skizzieren und Hypothesen aufzustellen, die zukünftige Forschungen leiten können. Sie ist jedoch auch ein Appell an die medizinische Gemeinschaft, dieses Syndrom nicht zu ignorieren, sondern es als Herausforderung und Chance zu begreifen, die Grenzen unseres Wissens zu erweitern.

Die Entdeckung und Beschreibung neuer Krankheitsbilder ist ein Prozess, der oft Jahrzehnte in Anspruch nimmt. Es ist ein Prozess, der Geduld, Beharrlichkeit und Offenheit für das Unbekannte erfordert. Ich hoffe, dass die in dieser Monografie dargestellten Beobachtungen und Überlegungen dazu beitragen werden, diesen Prozess zu beschleunigen, und dass sie den Grundstein für ein tieferes Verständnis und eine effektivere Behandlung dieses rätselhaften Syndroms legen können.

Mögen zukünftige Forschungen das lösen, was heute noch im Dunkeln liegt, und den Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, Hoffnung und Linderung bringen.

Paul-Hans Döer
Neurologische Klinik
Universitätsklinikum Heidelberg, 1997



